



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada
Master en Subespecialidades Oftalmológicas

Indicaciones de la angiografía fluoresceínica: Variaciones tras la implantación de la Tomografía de Coherencia Óptica y de la terapia antiangiogénica

Trabajo Fin de Máster presentado por **Sonia Cecilia Labrador Velandia** para optar al grado de **Máster en Subespecialidades Oftalmológicas "Retina"** por la Universidad de Valladolid.

Tutora: M. Rosa Sanabria

Valladolid, septiembre de 2016

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento del la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D./Dña. M. Rosa Sanabria

en calidad de Tutor/a del alumno/a

D. /Dña. Sonia Labrador Velandia

del Máster en: Subespecialidades Oftalmológicas: “Retina”

Curso académico: 2015-2016

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado **“INDICACIONES DE LA ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA: VARIACIONES TRAS LA IMPLANTACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y DE LA TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA “**

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de septiembre.

En Valladolid a 02 de septiembre de 2016



Vº Bº

Fdo.: M. Rosa Sanabria

El/La Tutor/a

Sacyl

Cod. CIB - 2016007

Complejo Asistencial Universitario de Palencia

DICTAMEN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Reunidos el día 22 de abril de 2016, los miembros de la Comisión de Investigación y Biblioteca han evaluado el proyecto abajo mencionado y han considerado emitir el siguiente informe:

TÍTULO	Indicaciones de la angiografía fluoresceínica Variaciones tras la implantación de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y de la terapia antiangiogénica	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Sonia Labrador Velandia; M.Rosa Sanabria Ruiz-Colomenares	
FAVORABLE	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
CONSIDERACIONES	SI <input type="checkbox"/> (Ver anexo)	NO <input checked="" type="checkbox"/>

Firma Presidente de CIB

Alberto Miranda Siveio

Firma Secretario de CIB

Lourdes Pérez García

Fecha 6 de mayo de 2016



INDICE

<i>CURRICULUM VITAE</i>	5
<i>ABREVIATURAS</i>	6
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	7
<i>RESUMEN</i>	8
<i>INTRODUCCIÓN</i>	9
ESTADO ACTUAL DEL TEMA	12
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	18
HIPOTESIS DE TRABAJO	19
OBJETIVO PRINCIPAL	20
<i>METODOLOGÍA</i>	21
Diseño del estudio	21
Tipo de estudio	21
Variable principal	21
Variables secundarias	21
Estadística	22
<i>RESULTADOS</i>	23
<i>DISCUSIÓN</i>	31
<i>CONCLUSIONES</i>	35
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	36

ABREVIATURAS

AF	Angiografía Fluoresceínica
AV	Agudeza Visual
BHRE	Barrera Hemato-Retiniana Externa
CAUPA	Complejo Asistencial Universitario de Palencia
CSC	Coriorretinopatía Serosa Central
DM	Diabetes Mellitus
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DS	Desviación Estandar
EM	Edema Macular
EMCS	Edema Macular Clínicamente Significativo
EMD	Edema Macular Diabético
EMQ	Edema Macular Quístico
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FSR	Fluido Subretinano
IOBA	Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada
IS/OS	Segmento interno/Segmento externo (<i>Inner Segment/ Outer Segment</i>)
MAVC	Mejor Agudeza Visual Corregida
MNV	Membrana Neovascular
NO	Nervio Óptico
NVC	Neovascularización Coroidea
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica (<i>Optical coherence tomography</i>)
OVR	Oclusión Venosa Retiniana
RAP	Proliferación Angiomatosa Retiniana (<i>Retinal Angiomatous Proliferation</i>)
RD	Retinopatía Diabética
RM	Resonancia magnética
SD OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (<i>Spectral Domain Optical coherence tomography</i>)
SERV	Sociedad Española de Retina y Vítreo
SOFCALE	Sociedad de Oftalmología de Castilla y León
TD OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Tiempo (<i>Time Domain Optical coherence tomography</i>)

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sanabria, por sus enseñanzas, por darme la oportunidad de realizar este trabajo y por orientarme en la realización del mismo

Al Profesor Pastor porque gracias a su apoyo he podido continuar con mi formación académica y profesional

A la Dra. Maribel López por su inagotable paciencia, estímulo y labor docente que invierte día a día en nuestra formación académica

A la Dra. Lucia Manzananas y al Dr. Alonso por el ejemplo de trabajo en equipo y de compañerismo

A mi familia, que, aunque lejos están, siguen apoyándome en los nuevos proyectos que desarrollo.

RESUMEN

INDICACIONES DE LA ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA: VARIACIONES TRAS LA IMPLANTACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y DE LA TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia en el uso de la angiografía fluoresceínica (AF) tras la introducción de la terapia antiangiogénica y la tomografía de coherencia óptica (OCT) en el servicio de oftalmología del Complejo Asistencial de Palencia.

MÉTODOS: Estudio descriptivo, transversal. Se evaluaron las siguientes variables: edad, número de pacientes, número de angiografías, tipo de angiografía y diagnósticos angiográficos realizados desde julio de 2005 hasta Julio de 2015. Se consideró como angiografía diagnóstica, la primera angiografía realizada en cada paciente y como angiografías de seguimiento, las angiografías sucesivas de un mismo paciente.

RESULTADOS: Se evaluaron 3116 angiografías correspondientes a 2233 pacientes, la edad media (\pm DS) de los pacientes fue de 70 (\pm 15). El 71,7% de las angiografías fueron angiografías diagnósticas y 28,3% fueron angiografías de seguimiento. En el 95% de las angiografías diagnósticas se utilizó fluoresceína como colorante y en el 5% se complementó con verde indocianina, mientras que un 12% de las angiografías de seguimiento se complementaron con verde indocianina. Los diagnósticos más frecuentes durante el período estudiado fueron: la Degeneración macular asociada a la edad (38,3%), la retinopatía diabética (20,2%) y las oclusiones venosas (11,9%). El porcentaje medio de angiografías diagnósticas durante el período 2005-2012, en el que solamente se disponía del OCT Stratus, fue de 103% (\pm 18), mientras que en el período 2013-2015, en el que se dispuso del OCT Spectralis, fue de 69% (\pm 12). El Nº total de antiangiogénicos administrados desde el año 2007 hasta el año 2015 ha sido de 7789 inyecciones intravítreas en 2369 pacientes (52% fueron pacientes de nuevo diagnóstico y 48% pacientes crónicos que ya habían recibido tratamiento antiangiogénico).

CONCLUSIONES: Aunque durante los primeros años de estudio se han mezclado factores que podrían haber aumentado (incremento progresivo de tratamientos antiangiogénicos) o disminuido el número de angiografías (OCT de dominio tiempo), ha sido a raíz de la introducción del OCT de dominio espectral cuando se ha constatado un cambio en la práctica clínica con una disminución del número de angiografías.

PALABRAS CLAVE: Angiografía fluoresceínica, tomografía de coherencia óptica, enfermedades retinianas

INTRODUCCIÓN

La Angiografía Fluoresceínica (AF) es una técnica de exploración oftalmológica descrita por primera vez por Nowothy y Alvis en el año 1960. Este procedimiento ha evolucionado durante las últimas 5 décadas y se ha convertido en el “Gold Estándar” para el diagnóstico de diversas patologías retinianas, mediante la evaluación de la circulación retiniana, del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) y de la coroides.¹

La AF consiste en la administración de un colorante, la fluoresceína sódica, por vía intravenosa y la captura de imágenes del fondo de ojo con la finalidad de visualizar el paso de la fluoresceína a través de la circulación retiniana y coroidea. También existe otro colorante ampliamente utilizado en Oftalmología, llamado verde indocianina, el cual se empezó a utilizar desde el año 1972 y sirve para complementar la información ya que evalúa con mayor detalle la circulación coroidea.²

Desde sus inicios, la AF ha sido una herramienta útil cuando la exploración oftalmológica convencional ha sido insuficiente para llegar al diagnóstico de las patologías retinianas o coroideas. Este procedimiento permite detectar anomalías en la red capilar superficial tales como la isquemia retiniana, infartos capilares, aneurismas, edema, formación de neovasos y oclusiones vasculares.³ Por ello, la AF juega un papel importante en el diagnóstico de las enfermedades retinianas en general y en el seguimiento de patologías asociadas con alteraciones de la red capilar y la formación de neovasos, tales como la Retinopatía Diabética, la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), la Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), las retinopatías proliferativas periféricas, entre otras; sin embargo, en algunos casos, se le ha dado un uso exagerado a esta prueba.³ El verde indocianina se usa en patologías donde se sospecha afectación en la circulación coroidea, como en el caso de las membranas neovasculares ocultas, vasculopatía polipoidea y hemangiomas coroideos, entre otras, ayudando a esclarecer el diagnóstico y establecer un tratamiento.⁴

La AF es un procedimiento mínimamente invasivo y relativamente seguro, no obstante, la molécula de fluoresceína en si misma puede generar de forma infrecuente reacciones alérgicas que pueden variar desde formas leves como un rash o un eccema, a formas graves como un shock anafiláctico.³ Dentro de los efectos adversos graves que pueden ocurrir tras la inyección de la fluoresceína tenemos el infarto de miocardio, el shock vasovagal,

el broncoespasmo y el shock anafiláctico, los cuales presentan una incidencia muy baja (0,4%), mientras que los efectos adversos leves suelen ser más frecuentes tales como: las náuseas, que ocurren en un 10% de los pacientes, los vómitos (1%), y otros menos frecuentes tales como el picor, los eccemas, la flebitis en el sitio de la inyección y el dolor local cuando se extravasa la fluoresceína durante la inyección.³ El otro colorante, el verde indocianina, contiene yodo, por lo tanto no puede ser administrado en pacientes alérgicos al yodo o al marisco.⁴

Desde sus inicios, la AF ha ido progresando desde la adquisición de la información en forma de película, hasta obtener actualmente imágenes fotográficas digitales. No obstante, la indicación de la angiografía fluoresceínica ha ido cambiando en las últimas dos décadas, debido al advenimiento de nuevas pruebas complementarias no invasivas para el diagnóstico y seguimiento de las patologías maculares, como lo es la tomografía de coherencia óptica (OCT),⁵ así como también por la introducción de la terapia antiangiogénica en los protocolos de tratamiento de las patologías retinianas.

La OCT fue descrita por primera vez en el año 1991, por Huang y Cols.,⁶ aunque se comercializó en el año 1995 y su uso clínico no se extendió hasta unos años después.⁷ Consiste en una técnica no invasiva que permite obtener imágenes de alta resolución de la retina neurosensorial, del EPR y de la coroides. Funciona mediante la medición del reflejo de luz procedente de los tejidos evaluados. En función de la longitud de onda empleada, la resolución oscila entre 1-15 μm , y es por lo menos el doble de alta de lo que puede lograrse con los mejores métodos convencionales como la resonancia magnética (RM) o la ecografía de alta resolución, por ello, algunos denominan la OCT como una biopsia clínica in vivo.^{8,9} En general, existen dos tipos de generaciones tecnológicas de OCT, la primera de ellas fue la OCT de dominio tiempo, seguida de la OCT de dominio espectral, la diferencia entre ambas es que, esta última tecnología (dominio espectral) ofrece una mejor calidad de imagen, buena segmentación de la mácula, registro de imágenes, y otra serie de características que permiten un mejor seguimiento y valoración de las patologías maculares.¹⁰

Por otra parte, desde la aparición de los fármacos antiangiogénicos, se han cambiado los protocolos de actuación en diversas patologías retinianas, en las que anteriormente, no se disponía de tratamiento, o bien el láser y la terapia fotodinámica eran los tratamientos indicados. Estos tratamientos convencionales, han sido desplazados progresivamente por los

fármacos antiangiogénicos debido a los mejores resultados anatómicos y funcionales obtenidos en los ensayos clínicos pivotaes y en la práctica clínica diaria.^{11, 12}

El amplio uso de estos fármacos que precisan de una monitorización frecuente (mensual según algunos protocolos) ha traído como consecuencia un aumento en el número de pacientes atendidos en las consultas de oftalmología, principalmente por el tratamiento de patologías crónicas como la DMAE y el Edema Macular Diabético (EMD), las cuales, representan actualmente las patologías más prevalentes en nuestra práctica clínica.^{5, 13}

En el Servicio de Oftalmología del Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA) se tienen registradas todas las angiografías digitales realizadas con el retinógrafo digital (450 plus IR; Carl Zeiss Meditec, Dublin) desde el año 2005 hasta la actualidad. Posteriormente en el año 2006, se adquirió el tomógrafo de coherencia óptica de dominio tiempo (TD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) y más recientemente, desde el año 2013, se cuenta con el tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, Heidelberg Engineering, Germany). Con respecto a los fármacos antiangiogénicos, se tiene registrado que, desde el año 2007 se comenzaron a utilizar en el servicio mencionado hasta la actualidad.

Con la intención de evaluar las variaciones en la indicación de la AF para el diagnóstico y seguimiento de las patologías retinianas debido a la llegada de la OCT y a la aparición de los fármacos antiangiogénicos hemos decidido realizar este estudio, y así poder determinar el aumento o la disminución de los estudios angiográficos realizados en el servicio de oftalmología del CAUPA desde el año 2005 hasta la actualidad.

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Uso de la Angiografía fluoresceínica en la Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

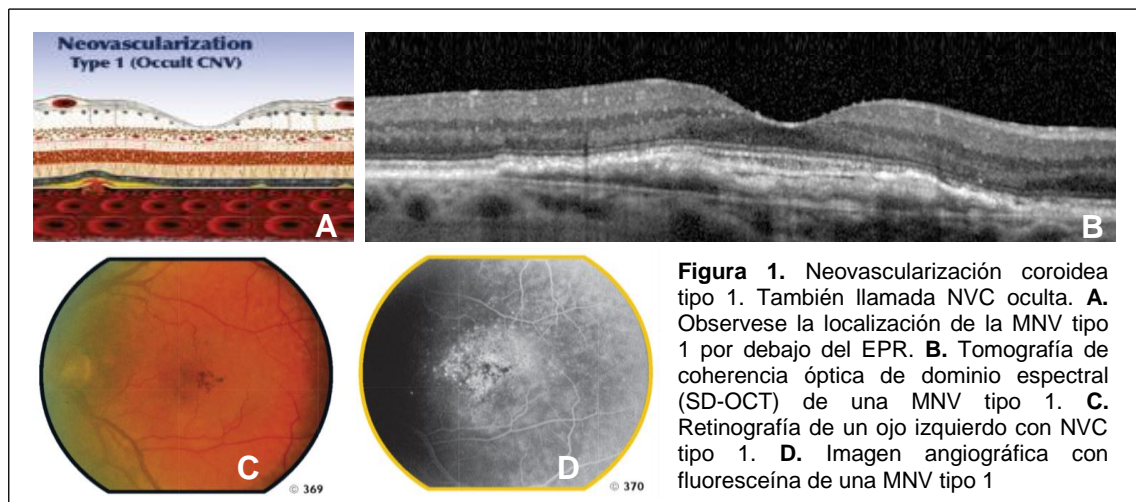
LA DMAE se considera un proceso multifactorial degenerativo causado por el daño oxidativo, regulado genéticamente, que da lugar al envejecimiento de la retina, en el que también influyen la luz que afecta directamente a la mácula y los productos de desecho derivados de la función visual.¹⁴ También existe un componente inflamatorio mediado por el complemento que estimula la respuesta inmune que aumenta el daño local, iniciándose un círculo vicioso que conduce a la pérdida de células del EPR y fotorreceptores. También se asocian factores ambientales tales como el tabaco y factores no modificables como la edad y la raza blanca.¹⁴

La angiografía fluoresceínica y con verde indocianina han jugado un papel fundamental en el diagnóstico de la DMAE exudativa, en la valoración del pronóstico visual y en el seguimiento tras el tratamiento. La clasificación de las membranas neovasculares (MNV) según su comportamiento angiográfico tuvo una gran importancia en el pasado, porque los resultados esperables tras el tratamiento con láser térmico o con terapia fotodinámica eran diferentes según el patrón angiográfico de la membrana. No obstante, desde la aparición de los fármacos antiangiogénicos, los pacientes son tratados sin importar el tipo angiográfico de membrana que tengan, así como tampoco es necesaria la AF para valorar la respuesta al tratamiento, ya que, actualmente, los criterios de re-tratamiento se basan en la agudeza visual, los hallazgos en el OCT y en la exploración del fondo de ojo.¹⁵

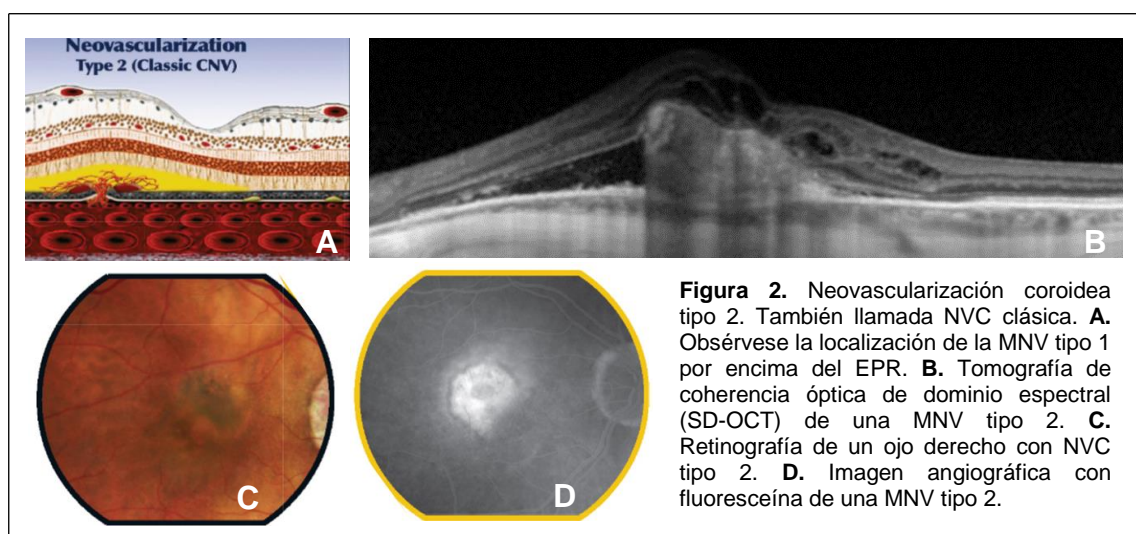
Sin embargo, las guías de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV)¹⁵ aconsejan realizar una angiografía con fluoresceína, como mínimo, en el momento de diagnóstico, ya que el patrón angiográfico de la membrana neovascular sigue teniendo un valor pronóstico: son más agresivas las membranas clásicas que las ocultas.¹⁵

La DMAE exudativa ha sido clasificada en base a diferentes enfoques: clínico, histológico y angiográfico. Desde el año 2010, Freund y cols,¹⁶ realizaron una nueva clasificación de las lesiones neovasculares basada en los hallazgos de la tomografía de coherencia óptica, que coinciden con la clasificación histológica de Gass¹⁷ y además con la clasificación angiográfica (con fluoresceína y verde de indocianina), como se muestra a continuación:

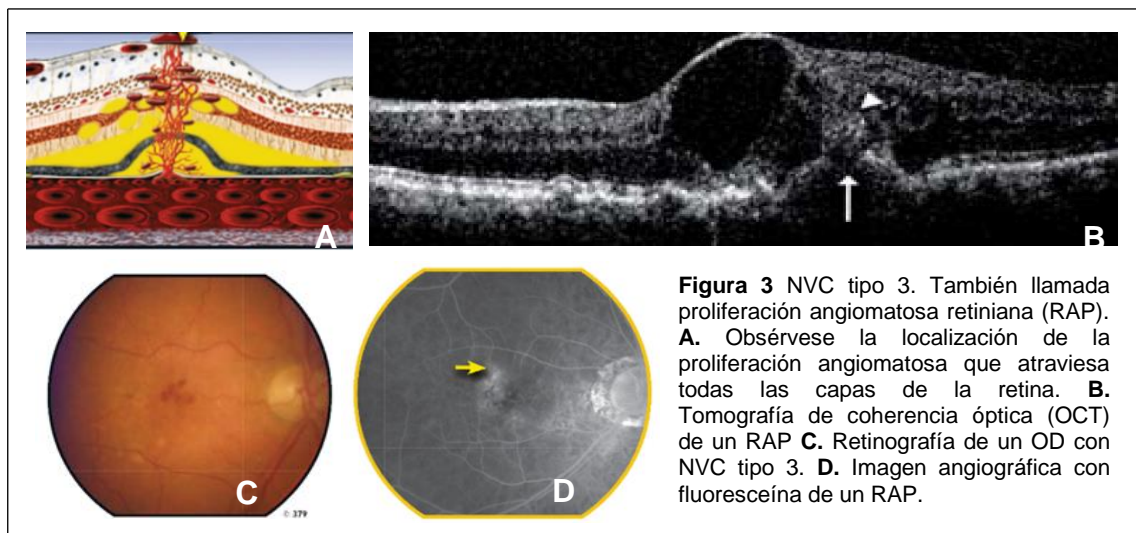
Neovascularización tipo 1: aquella localizada por debajo del EPR sin signos de infiltración de la proliferación fibrovascular en el espacio subretiniano. La disfunción de la barrera hematorretiniana externa (BHRE) permite el acumulo de fluido Subretiniano (FSR) y hemorragias intra y subretinianas. Corresponde con la placa observada en la angiografía con verde de indocianina.^{16, 18}



Neovascularización tipo 2: es la Neovascularización situada por encima del EPR, es decir en el espacio subretiniano, entre el EPR y los fotorreceptores. Se trata de un EPR lesionado e invadido por la proliferación fibrovascular y presentan alteración de la línea de los elipsoides (antigua IS/OS) suprayacente. Corresponde a la NVC clásica. La pérdida focal de la BHRE hace que la cronificación o recurrencia del fluido sea mucho más frecuente.^{16, 18}



Neovascularización tipo 3: se corresponde con la proliferación angiomasosa retiniana (RAP), cuyos hallazgos tomográficos incluyen la presencia de desprendimiento seroso del EPR con EMQ asociado o no a FSR. Puede observarse la hiperreflectividad inducida por la propia Neovascularización intrarretiniana, típicamente extrafoveal.^{16, 18}



Las imágenes contenidas en las figuras 1-3 han sido obtenidas de diferentes fuentes.¹⁸⁻²⁰. También existen variaciones de la MNV tipo 1 llamada MNV polipoidea, así como también combinaciones de ambos tipos de membranas, llamadas membranas mixtas.¹⁶

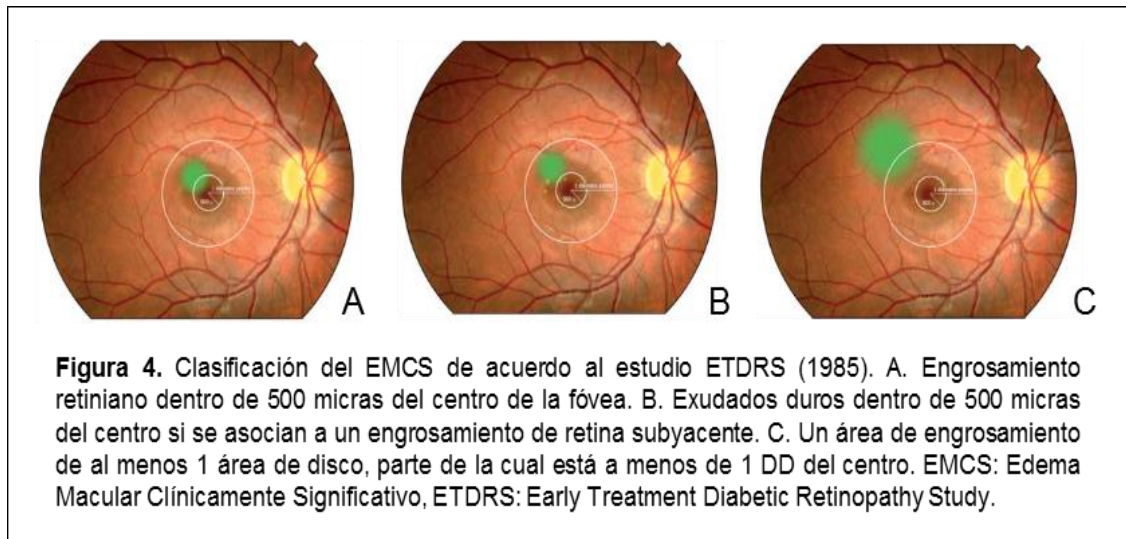
Uso de la Angiografía fluoresceínica en la Retinopatía diabética (RD) y el Edema Macular Diabético (EMD)

La RD y el EMD representan complicaciones frecuentes de la Diabetes Mellitus (DM), siendo el EMD la causa más frecuente de disminución de agudeza visual en pacientes diabéticos y la RD proliferante la responsable de los déficits visuales más severos.²¹

El diagnóstico de la RD y el EMD es clínico, pero para poder tipificarlo correctamente e instaurar el tratamiento adecuado es necesario recurrir a la realización de exploraciones complementarias. El EMD se puede clasificar en función de los hallazgos clínicos de acuerdo al Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1985),²² angiográficamente y en base a los hallazgos en la tomografía de coherencia óptica.

El ETDRS define el Edema Macular (EM) como un engrosamiento focal o difuso, con o sin exudados duros, localizado dentro de un diámetro papilar respecto a la fóvea. El EM se

valora en un radio de 500 micras alrededor de la fovea. No se considera EM la difusión fluoresceína en la AF si no existe engrosamiento, y la agudeza visual no forma parte de la definición de edema macular. Se considerará que existe Edema macular clínicamente significativo (EMCS) cuando se cumple uno de los tres requisitos expuestos en la figura 4.



Mediante la angiografía fluoresceínica, el EMD se puede clasificar en 4 tipos, focal, multifocal, difuso y mixto. (Figura 5)

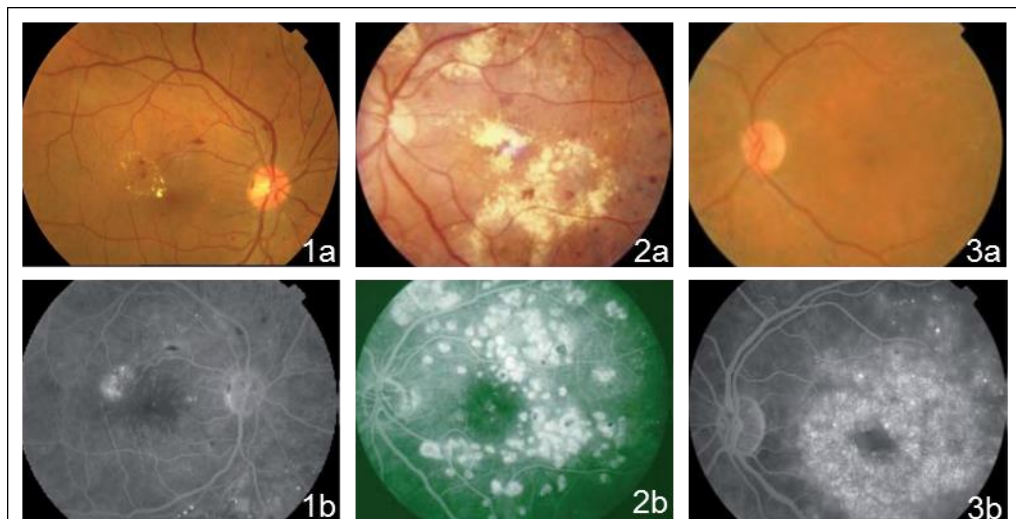


Figura 5. Clasificación angiográfica del EMD. 1.a,b. Edema macular focal. 2.a,b. Edema macular multifocal. 3.a,b. Edema macular difuso. El edema macular mixto es una combinación del edema macular focal y difuso.

La angiografía fluoresceínica ha sido una de las exploraciones que más información aporta para clasificar el tipo de RD y de EM que presentan los pacientes, ya que por medio de esta prueba se puede valorar el estado hemodinámico y las alteraciones vasculares de la retina, a la vez que diagnosticar anomalías no visibles en la oftalmoscopia y plantear las distintas pautas terapéuticas.

En la actualidad, ante la llegada de la tomografía de coherencia óptica, el uso de la angiografía fluoresceínica para el diagnóstico y clasificación del EMD ha caído en desuso. Debido a la gran información que aporta la OCT, su uso se ha extendido mucho por tres razones fundamentales:

-Es un método objetivo y fiable en la detección del EM. El umbral sensible se corresponde con valores de 250 micras para los OCT de dominio tiempo y 300 micras para los OCT de dominio espectral.²³

-Permite realizar un análisis topográfico y morfológico del EM, además de aportar datos cualitativos que pueden ofrecer una orientación sobre el pronóstico funcional. En este sentido, se puede afirmar que no existe una gran correlación entre el espesor macular central y la mejor agudeza visual corregida, y que es el estado de la retina externa (línea de los elipsoides de los segmentos externos y membrana limitante externa) el que condiciona el resultado final.²⁴

-Permite el seguimiento cuantitativo de los efectos del tratamiento del EMCS.

Existen varias clasificaciones del EMD según la OCT, a continuación, se muestra la más utilizada (Figura 6).²⁵ Sin embargo, solamente con la angiografía se puede valorar el estado de la red vascular perifoveal y las áreas de isquemia, por lo que, según las directrices generales establecidas por la SERV para el tratamiento del EMD, se recomienda su realización al menos al diagnóstico (Grado de recomendación B).²⁶ No obstante, en la RD, la AF tiene unas indicaciones muy concretas, por lo que no está indicada como prueba de rutina o de valoración de base en el examen de estos pacientes. De acuerdo con las directrices establecidas por la academia americana de oftalmología,²⁷ las indicaciones específicas de la AF son las siguientes:

1. Servir de guía para el tratamiento del EMD
2. Evaluación de una pérdida visual inexplicada
3. Búsqueda de neovasos incipientes

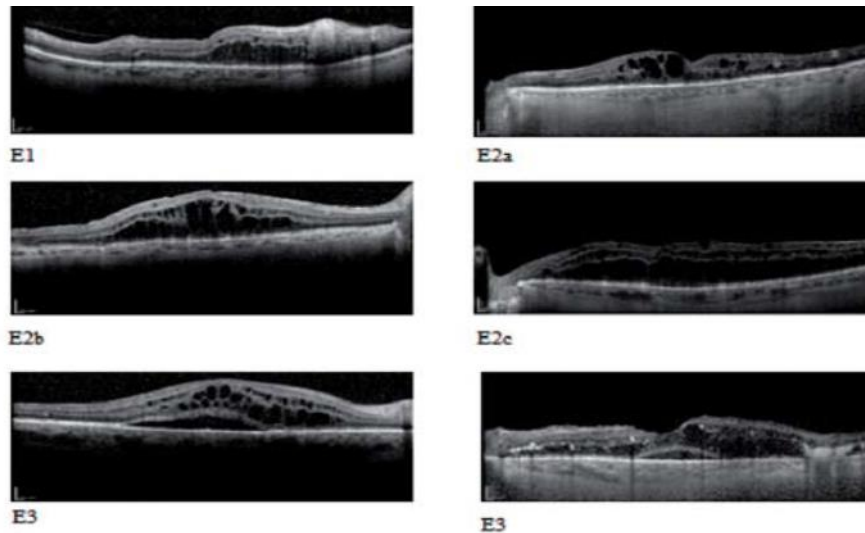


Figura 6. Clasificación morfológica del EMD según la OCT. E1: Engrosamiento simple (en esponja, que afecta a las capas más externas de la retina y en donde no se observan espacios cistoides). E2: Engrosamiento cistoide. Engrosamiento de la retina que se asocia con quistes aumentando de severidad de "a" (de 2 a 4 pequeños quistes) hasta "c" (coalescencia de varios quistes). **E3:** Desprendimiento del neuroepitelio. Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Desde la aprobación de la terapia antiangiogénica para el tratamiento de la DMAE, del EMD y otras patologías que afectan el área macular (2007), así como la aparición e implementación de nuevas pruebas complementarias no invasivas (OCT Stratus, 2006; OCT Spectralis, 2013), podría haber cambiado la práctica clínica en el uso de la angiografía retiniana en el servicio de Oftalmología del CAUPA. Por ello, parece interesante evaluar durante un período de 10 años (2005-2015), el número de angiografías realizadas en este servicio, y así determinar la variación en el uso de esta prueba en el diagnóstico, manejo y seguimiento de las patologías más frecuentes que afectan el área macular, tales como la DMAE y el EMD.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Con el advenimiento de nuevas pruebas complementarias no invasivas para el diagnóstico y seguimiento de patologías retinianas con afectación macular, el número de angiografías realizadas en el servicio de oftalmología del CAUPA desde el año 2005 al año 2015 ha disminuido desde la introducción de la tomografía de coherencia óptica como método diagnóstico y de seguimiento.

También es de suponer, que con la aparición de los fármacos antiangiogénicos y la ampliación progresiva de su indicación como tratamiento en diversas patologías retinianas desde el año 2007, haya aumentado el número de pacientes atendidos en este servicio y, por tanto, el número de angiografías realizadas.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la frecuencia en el uso de la angiografía fluoresceínica (AF) antes y después de la llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en el servicio de oftalmología del Complejo Asistencial de Palencia en el período comprendido entre julio de 2005 y julio de 2015

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar una base de datos (Microsoft Excel 2016®) y recoger la información relacionada con: Nº de pacientes, edad de los pacientes, Nº de angiografías diagnósticas, Nº de angiografías de seguimiento, tipo de angiografía y diagnósticos angiográficos realizados en el período de tiempo estudiado.
2. Determinar la influencia de la tomografía de la coherencia óptica de dominio tiempo en el uso de la angiografía fluoresceínica mediante el cálculo de frecuencia del Nº de angiografías/año en los pacientes con DMAE y RD desde su introducción en el año 2006 durante el período a estudio.
3. Determinar la influencia de la tomografía de la coherencia óptica de dominio espectral en el uso de la angiografía fluoresceínica mediante el cálculo de frecuencia del Nº de angiografías/año en los pacientes con DMAE y RD desde su introducción en el año 2013 durante el período a estudio
4. Evaluar la influencia de la introducción de los fármacos antiangiogénicos en el uso de la angiografía fluoresceínica mediante el cálculo de la frecuencia del Nº de angiografías/año durante el período de tiempo a estudio en los pacientes con DMAE y RD
5. Determinar la variación del gasto producido por el aumento o la disminución del número de angiografías realizadas durante el año 2005 hasta el año 2015

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo y observacional. Este estudio ha sido aprobado por el comité de Investigación del CAUPA. Partiendo de la información recogida en el angiógrafo del servicio de oftalmología del CAUPA se realizó una base de datos (Microsoft Excel 2016®) con los siguientes datos: Nº de historia clínica, fecha de nacimiento, fecha de las angiografías, tipo de angiografía, Nº de angiografías y diagnósticos angiográficos. Todo ello cumpliendo con la normativa reguladora sobre protección de datos de carácter personal y en concreto a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Tipo de estudio:

Descriptivo, transversal.

Variable principal:

Nº de angiografías diagnósticas y de seguimiento realizadas durante el período estudiado (2005-2015). Se consideró como angiografía diagnóstica, la primera angiografía realizada en cada paciente y, como angiografías de seguimiento, las angiografías sucesivas de un mismo paciente. Solamente se tomó en cuenta un solo diagnóstico (el más grave o con mayor riesgo de pérdida de AV). Los pacientes a los que se le realizó una segunda angiografía debido a un nuevo diagnóstico clínico fueron registradas como angiografías diagnósticas y no como angiografías de seguimiento. Para evitar sesgos de selección (debidos al aprendizaje del uso del retinógrafo) se registraron las angiografías desde el 01/07/2005. Se tomó como fecha de fin de registro el 01/07/2015.

Variables secundarias:

1. Variación de la indicación de las angiografías diagnósticas o de seguimiento en el período estudiado en relación con:

- a) Introducción del OCT Stratus en el servicio de Oftalmología del CAUPA (15/01/2006)
- b) Introducción del OCT Spectralis en el servicio de Oftalmología del CAUPA (09/07/2013)

c) Introducción de los fármacos anti-VEGF en el servicio de Oftalmología del CAUPA (01/07/2007) y número de pacientes en tratamiento antiangiogénico desde el año 2007 al año 2015

2. Variación de los costes derivados de la realización de las angiografías diagnósticas y de seguimiento durante el período estudiado tras la introducción de la OCT Stratus, OCT Spectralis y de la terapia antiangiogénica.

Para la realización del análisis económico se obtuvieron los costes totales de la angiografía fluoresceínica, con verde indocianina y la OCT de mácula derivados de los costes sanitarios (material, equipo, mantenimiento del aparataje) y no sanitarios (tiempo de realización, personal sanitario) de las pruebas mencionadas. Los datos han sido obtenidos de estudios económicos publicados en PubMed²⁸ y del servicio administrativo del IOBA. Para el cálculo del coste anual se tomaron como costes de referencia los datos aportados por el servicio administrativo del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA). Los servicios de gestión de los Hospitales de la sanidad pública consultados no tienen estos costes calculados.

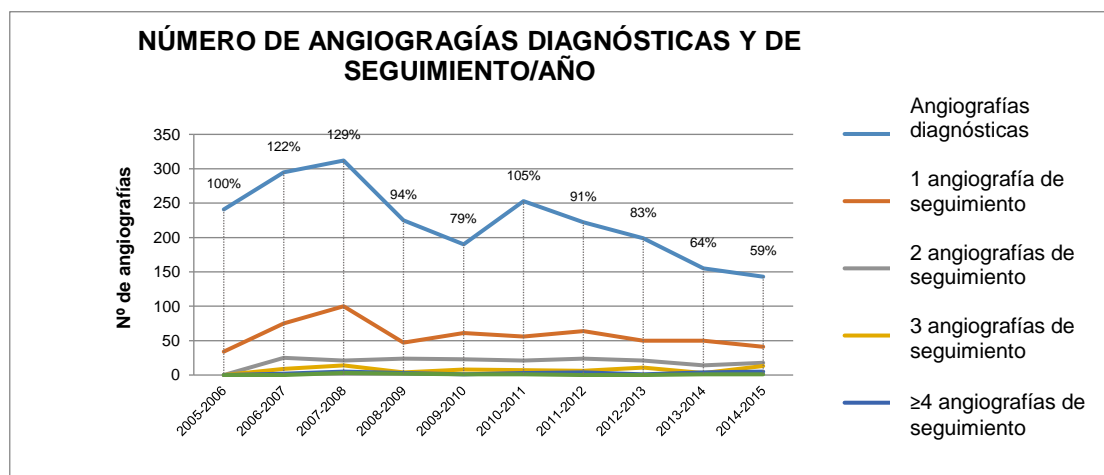
Estadística:

Los estadísticos descriptivos fueron obtenidos mediante el uso del programa estadístico SPSS (SPSS versión 24.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Los valores de las variables: Nº de angiografías, tipo de angiografía y diagnósticos angiográficos fueron expresados en porcentajes de frecuencia. Para el cálculo de medias (\pm DS) y la realización de gráficos se utilizó Microsoft Excel® 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA).

RESULTADOS

Angiografías: Se revisaron un total de 3241 angiografías realizadas en un total de 2330 pacientes en el período de tiempo estudiado. Se descartaron 45 angiografías de 42 pacientes porque no tenían imágenes angiográficas (se usaron únicamente para descartar autofluorescencia) o porque había imágenes correspondientes a otros pacientes. También se descartaron las angiografías realizadas antes del 01 Julio de 2005 para evitar el sesgo relacionado con el aprendizaje en el uso del retinógrafo (obtención del retinógrafo el 1 de mayo de 2005). Por lo tanto, finalmente se evaluaron un total de 3116 angiografías correspondientes a 2233 pacientes, desde julio de 2005 hasta Julio de 2015. Tomando en cuenta como punto de partida el nº total de angiografías diagnósticas y de seguimiento realizadas en el período 2005-2006 (100%), el porcentaje de angiografías/año se expone en el Gráfico 1. El porcentaje medio de angiografías diagnósticas durante el período 2005-2012, en el que solamente se disponía del OCT Stratus, fue de 103% (± 18). El porcentaje medio de angiografías diagnósticas durante el período 2013-2015, en el que se dispuso del OCT Spectralis, fue de 69% (± 12). Gráfico 1

Gráfico 1. Frecuencia del nº de angiografías diagnósticas y de seguimiento/año realizadas en el servicio de Oftalmología del CAUPA entre el año 2005 y 2015



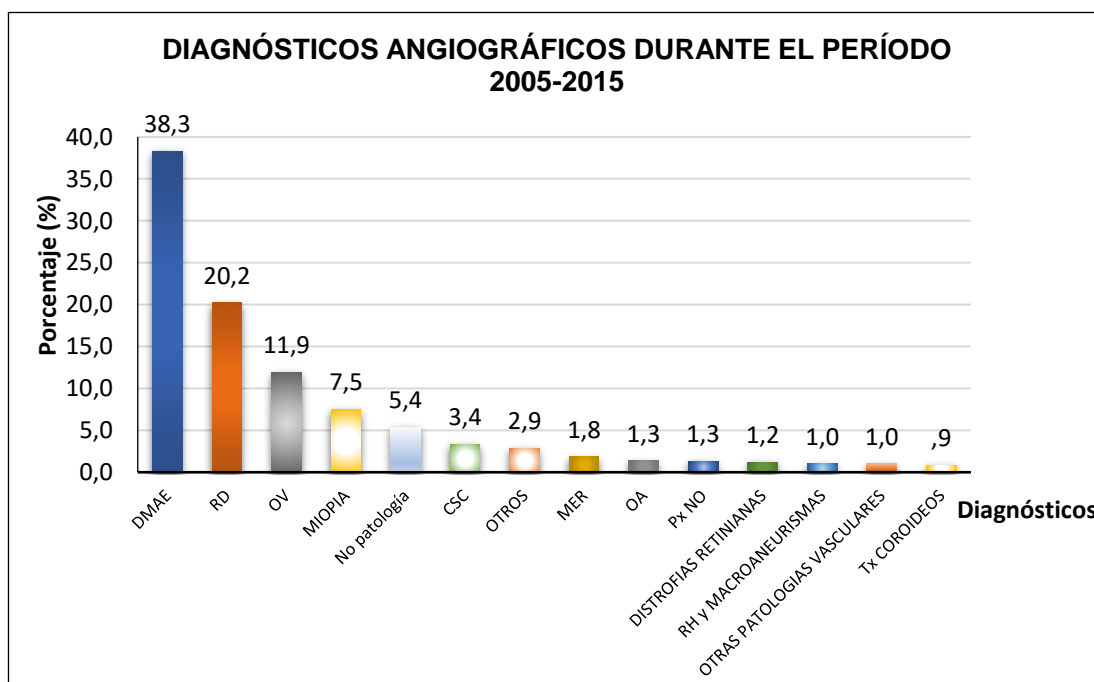
Tipos de angiografías: el 72% de las angiografías fueron angiografías diagnósticas, el 28% de las angiografías fueron de seguimiento, desglosadas de la siguiente manera según el número de AF de seguimiento que tuviera un paciente: 1 angiografía de seguimiento (19%), 2 (6%), 3 (2%) y ≥4 (1%). En el 95% de las angiografías diagnósticas el colorante utilizado fue la fluoresceína y en el 5% se complementó con verde indocianina. En las angiografías de

seguimiento la fluoresceína se usó en el 88% de los casos, y el 12% fueron realizadas con ambos colorantes.

Datos demográficos: la edad media (\pm DS) de los pacientes fue de 70 (\pm 15) tanto al momento de la angiografía diagnóstica como en las angiografías de seguimiento. El 52% de las angiografías correspondían a pacientes mujeres y el 48% a hombres.

Diagnósticos angiográficos: en las angiografías evaluadas se observaron más de 47 diagnósticos, los cuales fueron englobados en 15 diagnósticos generales. Los diagnósticos más frecuentes durante el período estudiado fueron: la DMAE (38,3%) seguido por la RD (20,2%) y las oclusiones venosas (11,9%). Los diagnósticos restantes fueron: patología macular miópica (7,5%), no hallazgos patológicos (5,4%), coriorretinopatía serosa central (3,4%), otros (2,9%), vasculitis y uveítis posteriores (1,9%), membrana epirretiniana (1,8%), oclusiones arteriales (1,3%), patología del nervio óptico (1,3%), distrofias retinianas (1,2%), retinopatía hipertensiva (1,0%), otras patologías vasculares congénitas y adquiridas (1,0%) y tumores coroideos (0,9%), todos ellos expuestos en el gráfico 2.

Gráfico 2. Diagnósticos angiográficos (%) realizados en el servicio de Oftalmología del CAUPA durante el período comprendido entre el año 2005 y el 2015



DMAE: Degeneración macular asociada a la edad, RD: Retinopatía diabética, OV: Oclusiones venosas, CSC: Coriorretinopatía serosa central, MER: Membrana epirretiniana, OA: oclusiones arteriales, Px NO: patología asociada al nervio óptico, RH: Retinopatía hipertensiva, Tx: tumores.

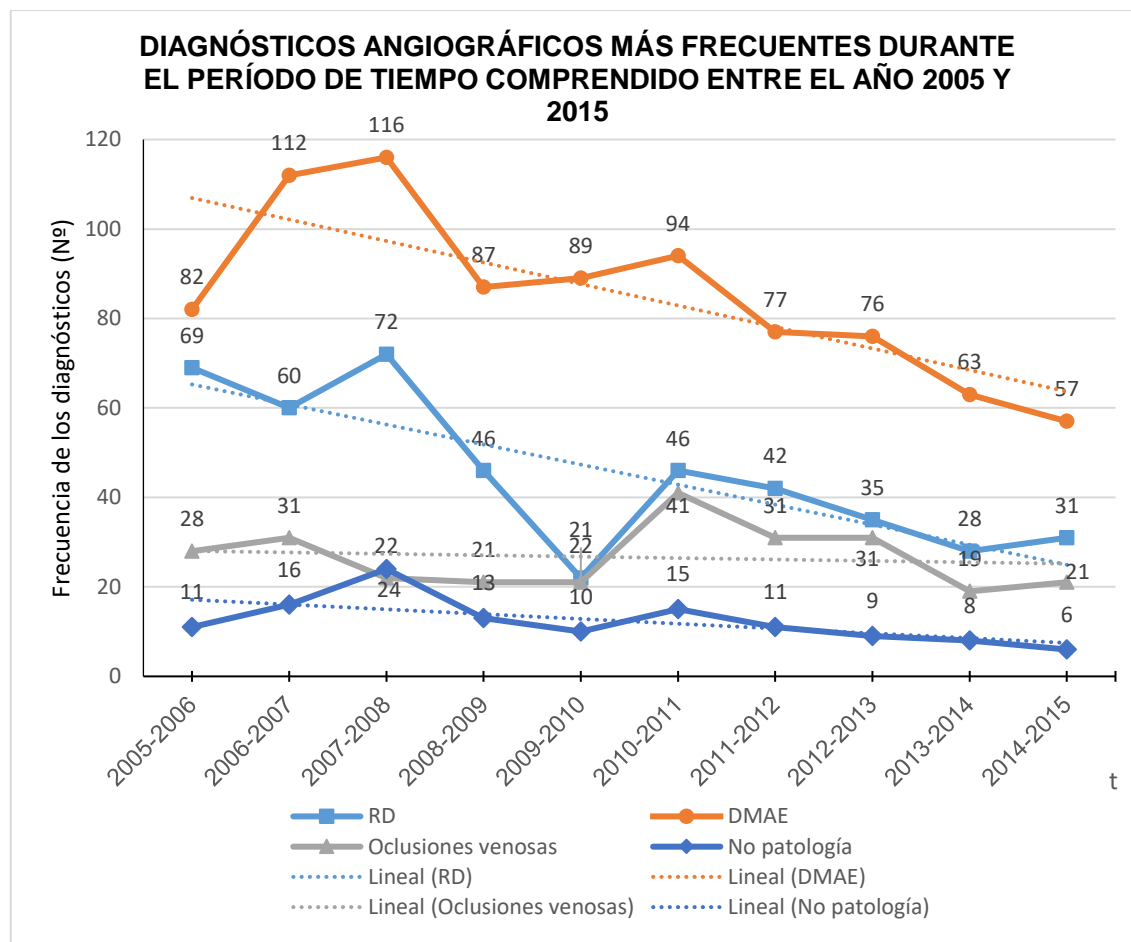
Tabla 1. Frecuencias de los diagnósticos angiográficos/año realizados en el servicio de Oftalmología del CAUPA en el período comprendido entre el año 2005 y 2015.

Diagnósticos angiográficos	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	TOTAL
DMAE	82	112	116	87	89	94	77	76	63	57	853
RD	69	60	72	46	22	46	42	35	28	31	451
Oclusiones venosas	28	31	22	21	21	41	31	31	19	21	266
Miopía y patología asociada	14	26	28	19	13	13	19	14	13	8	167
No patología	11	16	24	13	10	15	11	9	8	6	123
Coriorretinopatía serosa central	10	10	11	12	7	6	7	6	3	3	75
Otros	6	11	9	8	6	9	5	4	2	4	64
Vasculitis y uveítis posteriores	6	6	7	2	7	5	3	4	1	2	43
MER	6	8	3	4	4	4	3	6	1	1	40
Oclusiones arteriales	2	1	4	0	2	7	4	1	5	4	30
Patología del nervio óptico	0	5	5	0	2	3	8	2	2	2	29
Distrofias retinianas	3	2	3	5	2	3	2	4	2	1	27
Retinopatía Hipertensiva	1	0	3	3	1	2	2	6	3	2	23
Otras patologías vasculares	3	1	2	4	3	2	2	1	5	0	23
Tumores coroideos	0	6	3	2	1	3	3	0	0	1	19
TOTAL											2233

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad, RD: Retinopatía diabética, MER: Membrana epiretiniana

A continuación, se representan las frecuencias de los 3 diagnósticos angiográficos más frecuentes y las frecuencias de las angiografías no patológicas con sus respectivas líneas de tendencia durante el período de estudio. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Frecuencia de los diagnósticos angiográficos/año más frecuentes en el período de tiempo comprendido entre el año 2005 y 2015



DMAE: Degeneración macular asociada a la edad, RD: Retinopatía diabética

Con respecto al total de angiografías registradas como DMAE en el decenio estudiado, 86% correspondían a DMAE avanzadas (9% atroficas y 91% exudativas), 8% DMAE intermedias y 7% DMAE en estadios precoces. En el gráfico 4 se muestran las frecuencias del tipo de DMAE/año en el período estudiado. Entre el año 2005 y 2007, 41% de los pacientes con DMAE precisaron de 1 o más angiografías de seguimiento, entre el año 2008 y 2011 osciló entre 18 y 28%, y, desde el año 2012 hasta la actualidad, el porcentaje ha ido disminuyendo, hasta un 5% en el año 2015. (Gráfico 5)

Gráfico 4. Frecuencia de los tipos de DMAE/año en el período comprendido entre el año 2005 y 2015

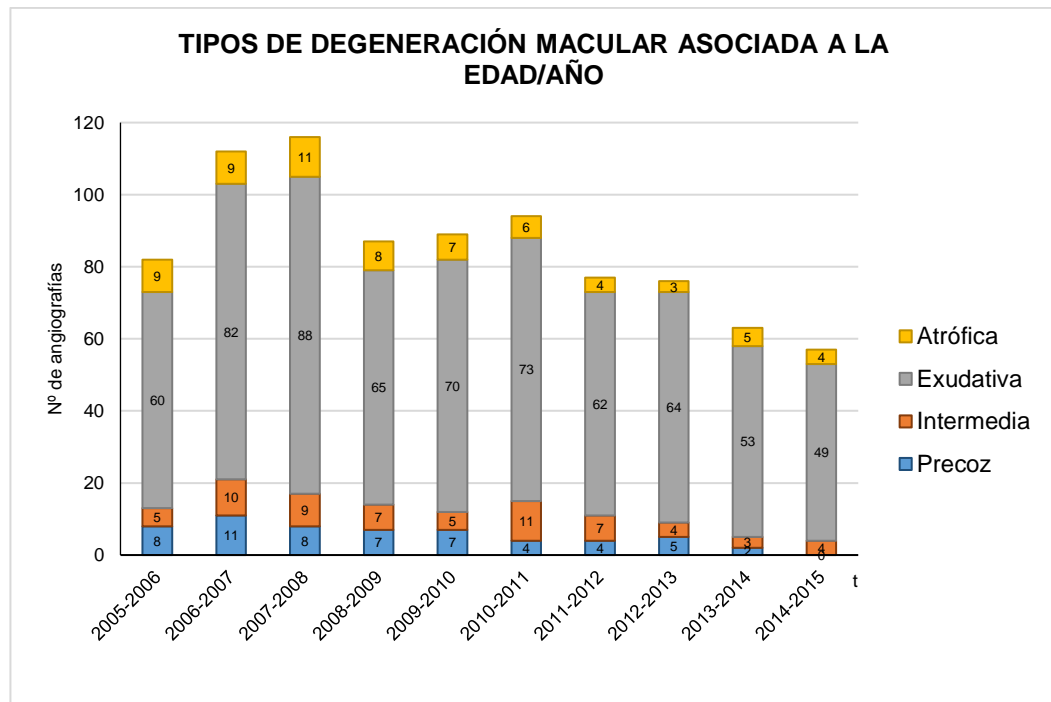
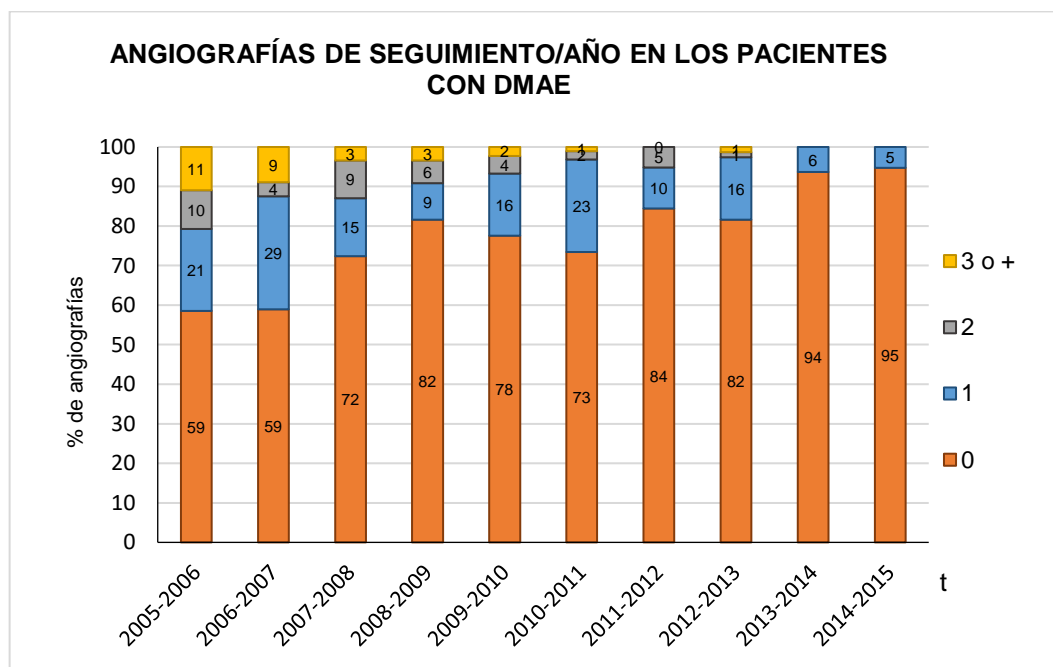


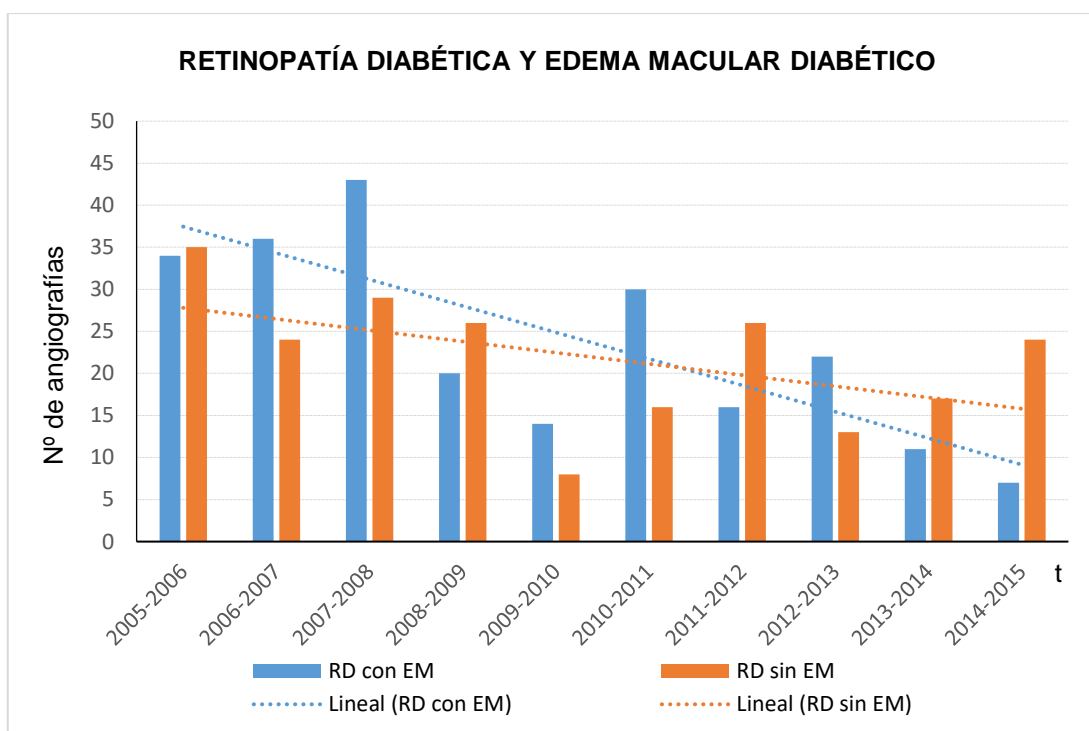
Gráfico 5. Porcentaje de angiografías de seguimiento/año en pacientes con DMAE en el período comprendido entre el año 2005 y 2015



0= no angiografías de seguimiento. 1= 1 sola angiografía de seguimiento. 2= 2 angiografías de seguimiento. 3 o += 3, 4, 5 o hasta 6 angiografías de seguimiento

Con respecto al total de angiografías registradas como retinopatías diabéticas en la década estudiada, la presencia de EMD se encontró en el 51% de los casos, el 58% representaban retinopatías diabéticas no proliferantes, mientras que el 42% correspondían a formas proliferantes. En el gráfico 6 se expone la frecuencia del EMD/año con su respectiva línea de tendencia en el período de tiempo estudiado. Entre el año 2005 y 2008, más del 40% de los pacientes requirieron seguimiento angiográfico, entre al año 2009 y 2011, las angiografías de seguimiento oscilaron entre 24 y 35%, y desde del año 2012, las angiografías de seguimiento fueron realizadas en <14% de los casos.

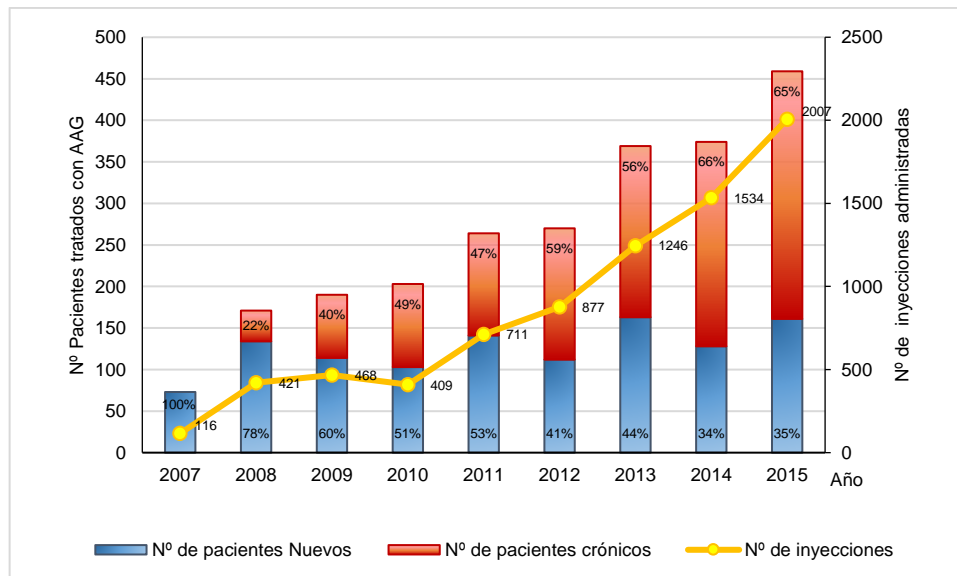
Gráfico 6. Frecuencia del EMD/año en el período de tiempo comprendido entre el año 2005 y 2015



RD: Retinopatía Diabética, EM: Edema Macular

Fármacos antiangiogénicos: Desde el año 2007 hasta el año 2015, el servicio de Oftalmología del CAUPA ha administrado aproximadamente 7789 inyecciones intravítreas de antiangiogénicos en 2369 pacientes con patologías retinianas. Del número total de pacientes tratados, 52% representaban pacientes de nuevo diagnóstico, mientras que el 48% representaban pacientes crónicos (que ya habían recibido tratamiento antiangiogénico). Datos aportados por el servicio de farmacia del CAUPA. En el gráfico 7 se muestra la evolución en el Nº de inyecciones/año y el Nº de pacientes/año durante el período de tiempo comprendido entre 2007 y 2015.

Gráfico 7. Frecuencia del N° de inyecciones intravítreas/año y N° de pacientes tratados con antiangiogénicos (AAG) en el período de tiempo comprendido entre el año 2007 y 2015

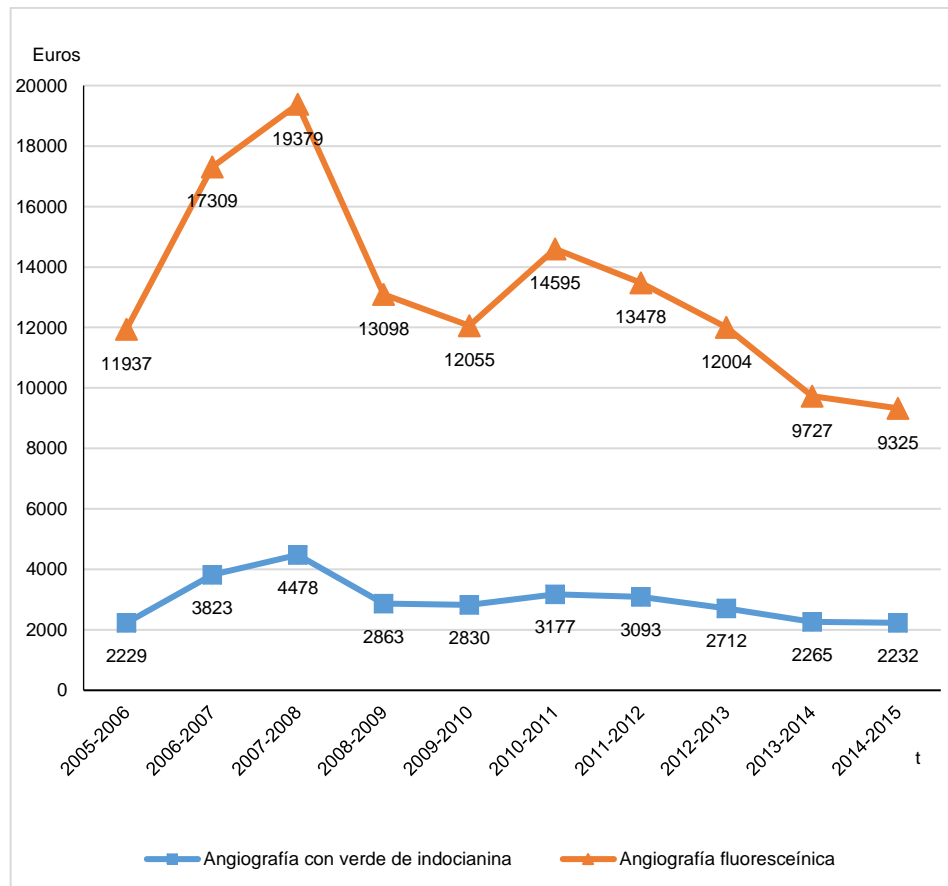


AAG: Antiangiogénicos

Costes: En el Sistema Nacional de Salud el coste de una angiografía fluoresceínica en pacientes con EMD y EM secundario a oclusiones venosas es de 43,55 euros y la OCT de mácula es de 108,63 euros (Datos obtenidos del artículo citado²⁸, basado en datos publicados en eSalud-Información económica del sector sanitario <http://oblikue.com>). En los Sistemas Sanitarios Privados (IOBA) el coste de la angiografía fluoresceínica es de 45,80 euros, la angiografía con verde indocianina tiene un coste de 136,19 euros y la OCT de mácula 6 euros (no se obtuvieron costes específicos en función del tipo de OCT). Los servicios de gestión de los Hospitales de la Sanidad Pública a los que se solicitó información no tienen calculados estos costes.

Tomando en cuenta los costes según el tipo de angiografía y el N° de angiografías/año, el gasto derivado del uso de la angiografía se muestra la variación de los gastos derivados del uso de la AF en el período de tiempo a estudio (calculado en función de los costes expuestos previamente). Gráfico 8

Gráfico 8. Gastos derivados de la realización de angiografías/año en el servicio de Oftalmología del CAUPA en el período de tiempo comprendido entre el año 2005 y 2015



DISCUSIÓN

En la década de los 60, el diagnóstico de las patologías retinianas se limitaba a los hallazgos observados en el fondo de ojo, y, en algunos casos al uso del ultrasonido. A finales de 1960, la angiografía fluoresceínica representó una prueba novedosa que ofrecía más datos para complementar el diagnóstico clínico, siendo considerada en las décadas siguientes como la prueba *Gold estándar* para el diagnóstico de las patologías retinianas.³

Los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela, ya que, en el período de tiempo estudiado, coinciden factores que parecen hacer disminuir la frecuencia de las angiografías (OCT), mientras que, otros factores, por el contrario, hacen que su uso sea más frecuente, como, por ejemplo, la necesidad de diagnosticar patologías que antes no tenían tratamiento (DMAE, EMD, EM secundario a OV, NVC miópica). Como en este estudio los diagnósticos angiográficos más frecuentes fueron la DMAE y la RD, decidimos centrar el análisis del presente estudio en estas dos patologías.

Con respecto al ascenso en el Nº de angiografías diagnósticas/año observado entre el año 2005 - 2008, y entre el año 2010 – 2011, consideramos que, puede ser debido al incremento en el Nº de pacientes atendidos en este servicio tras la aprobación de la terapia antiangiogénica para la DMAE en el año 2007, para las oclusiones venosas en el 2010 y para el EMD en el año 2011. Por el contrario, el descenso observado en el Nº de angiografías desde el año 2008 al 2010, y luego desde el año 2011 hasta el año 2015, posiblemente, sean debidos a un mayor uso de la OCT como prueba diagnóstica. Más aún, si comparamos el porcentaje medio de angiografías durante el año 2005 hasta el año 2012 (en el que se disponía del OCT Stratus), y lo comparamos con el porcentaje medio de angiografías durante 2013 – 2015 (en el que se disponía del OCT Spectralis), podemos observar que hubo un descenso de hasta un 34% en el número de angiografías realizadas. Este descenso puede ser debido a la mejor calidad de la imagen aportada por de la OCT Spectralis con respecto a la OCT Stratus, ya que la OCT Spectralis aporta una mayor sensibilidad en el diagnóstico, y, en consecuencia, una menor necesidad en la realización de angiografías.

En relación a las angiografías de seguimiento en la DMAE, en el año 2005, 41% de los pacientes precisaron angiografías de seguimiento, mientras que en el 2015 tan solo un 5% requirieron angiografías de seguimiento. Un descenso similar se observó en los pacientes con

RD, ya que en el año 2015 el porcentaje de angiografías de seguimiento disminuyó >30%. En este sentido, la OCT ha desplazado notablemente a la angiografía como prueba de seguimiento post-tratamiento debido a los datos cualitativos y cuantitativos que ofrece.

Si bien es cierto que la OCT como prueba de seguimiento es mejor en las patologías de afectación macular, la angiografía fluoresceínica sigue teniendo indicaciones específicas. De acuerdo con las guías de manejo de la patología degenerativa y vascular retiniana de la Sociedad de Oftalmología Castellano Leonesa (SOFCAL),²⁹ los pacientes diagnosticados de DMAE exudativa requieren una AF como parte de las pruebas iniciales diagnósticas. Solamente en pacientes no respondedores o en pacientes en los que se sospecha de DMAE atípica (polipoidea o RAP) recomiendan una angiografía con verde indocianina al momento del diagnóstico y en la revisión de los 3 meses en el caso de las polipoideas. En el caso de los pacientes con retinopatía diabética, la AF sigue siendo útil como guía para el tratamiento del EM, ya que permite valorar el estado de perfusión macular, las características de la zona avascular foveal y la identificación de lesiones tratables.²⁷ Otra utilidad destacable de la AF en la RD es descartar la existencia de una isquemia macular cuando existe una pérdida visual no explicable por el examen oftalmoscópico. La mala perfusión macular es un signo de mal pronóstico visual, difícil de detectar oftalmoscópicamente y que carece de un tratamiento efectivo. La AF también está indicada para localizar el origen de una hemorragia vítrea o prerretiniana, en aquellos casos en los que se sospechan neovasos pero no se visualizan oftalmoscópicamente.²⁷

La aprobación de la terapia antiangiogénica en la DMAE exudativa y en el EMD, ha traído como consecuencia un aumento en el número de pacientes vistos en las unidades de retina, y por lo tanto un gran aumento de la carga asistencial de los servicios de oftalmología. Según los datos aportados por el servicio de Farmacia del CAUPA, se puede ver que, el Nº de pacientes nuevos tratados/año desde el año 2008 al 2015 oscila entre 134 y 161 individuos, mientras que, el Nº de pacientes previamente tratados/año se ha multiplicado 8 veces. De igual manera ocurre con el Nº de inyecciones intravítreas de antiangiogénicos administradas, que tomando como punto de partida el año 2007, el Nº de inyecciones administradas fue de 116 inyecciones, número que se ha multiplicado unas 17 veces en el año 2015 (2007 inyecciones). Esto es debido a que, la DMAE exudativa y el EMD, entre otras patologías crónicas, requieren un tratamiento antiangiogénico mensual/bimensual, hasta la estabilización del cuadro clínico. En este sentido, debido a la gran sobrecarga asistencial que existe en la

práctica clínica diaria, la aparición de la OCT como prueba complementaria no invasiva, rápida y con mayor resolución, ha tomado una gran importancia como prueba diagnóstica y de seguimiento, trayendo como consecuencia que cada vez se hagan menos angiografías.

Con respecto a los costes anuales de las angiografías realizadas en el período de tiempo a estudio, como es lógico, a mayor número de angiografías realizadas, mayor el gasto. Podemos ver que hubo un aumento en el gasto derivado en el año 2007 y en el año 2011, que corresponden con los años en los que se aprobaron nuevas indicaciones de la terapia antiangiogénica, para la DMAE exudativa y el EMD respectivamente. Por otra parte, de acuerdo a la bibliografía revisada, así como, los datos obtenidos del servicio administrativo del IOBA, los costes de cada prueba (AF, A. con verde indocianina y OCT de mácula) varían en función del personal que las realiza, del angiógrafo que se utiliza, del coste de mantenimiento del equipo, del tiempo que se consume en la realización de la prueba y en los fungibles, entre otros. En el Servicio de Oftalmología del CAUPA las angiografías precisan de una enfermera que prepara al paciente y administra el colorante (fluoresceína y/o verde indocianina) y un oftalmólogo que realiza la prueba. En el IOBA, la prueba es realizada por una enfermera y un óptico. En el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido, las angiografías son realizadas por técnicos en conjunto con enfermería. En el Reino Unido se ha realizado un estudio económico en el manejo de la DMAE, *“Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation”*³⁰ en el cual se ha comparado el coste-efectividad de estas pruebas complementarias en función de quien las hace y en qué orden se indican. En este estudio, evaluaron 9 estrategias de manejo en las que incluían diferentes parámetros con Agudeza Visual (AV), AF, OCT, interpretación de las pruebas por un oftalmólogo, una enfermera o un técnico. La estrategia que mostró ser más rentable fue la que utilizó técnicos y personal de enfermería para la realización de AV, OCT y AF, con remisión al oftalmólogo si la monitorización tenía un hallazgo positivo o incierto, ya que tuvo el coste más bajo esperado con respecto a las demás estrategias. No obstante, estos resultados deben ser tomados con precaución ya que la dinámica del sistema Nacional de Salud del Reino Unido es diferente a la de España.

Una de las limitaciones de este trabajo ha sido la poca información en cuanto a datos económicos en los Hospitales de la Sanidad Pública de España y que la página web <http://oblikue.com> que contiene información económica del sector sanitario de España solo

está disponible previo pago de 1000 euros. Otra limitante es la falta de una base de datos sistematizada de los diferentes diagnósticos, pruebas complementarias y tratamientos administrados en patologías crónicas como la DMAE y el EMD en el servicio de Oftalmología estudiado.

CONCLUSIONES

La frecuencia en el uso de la angiografía fluoresceínica (AF) ha disminuido después de la llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en el servicio de oftalmología del Complejo Asistencial de Palencia en el período de tiempo comprendido desde el año 2005 hasta el año 2015. No obstante, la Angiografía fluoresceínica sigue siendo la prueba diagnóstica más útil en el estudio de la perfusión retiniana, en la descripción de las anomalías vasculares y como guía para un eventual tratamiento con fotocoagulación laser.

La implantación de bases de datos digitales que reúnen información clínica con respecto a diagnósticos, las pruebas complementarias, tratamientos indicados y evolución clínica, con la adecuada protección de datos, ha facilitado el estudio y el análisis de factores que pueden estar influyendo en la práctica clínica diaria en este centro.

Con la introducción de la tomografía de la coherencia óptica de dominio tiempo (OCT Stratus) en el servicio de Oftalmología estudiado, el uso de la angiografía fluoresceínica como prueba diagnóstica en la DMAE y la Retinopatía diabética ha disminuido progresivamente desde el año 2006 hasta el año 2013. A partir de este año, se contó con la OCT de dominio espectral (OCT Spectralis), con la que también se ha observado un descenso aún más drástico en el uso de la Angiografía como prueba diagnóstica y sobre todo de seguimiento.

La DMAE y la RD representan las patologías crónicas retinianas más frecuentes en el servicio de Oftalmología estudiado. La aprobación de la terapia antiangiogénica en estas patologías ha aumentado el número de pacientes que requieren valoración de seguimiento y tratamiento mensual/bimensual crónico. La OCT al ser una prueba diagnóstica y de seguimiento rápida, sensible, reproducible y no invasiva, se ha convertido en una importante ayuda en la valoración de estas patologías y probablemente, ha sido una de las razones por las que el Nº de angiografías haya tenido una tendencia descendente en el período de tiempo estudiado, tendencia descendente mucho más marcada con el OCT de dominio espectral

Es importante conocer los costes de las pruebas diagnósticas y de seguimiento que utilizamos en la práctica clínica diaria, para dar un mejor uso a los servicios, aprovechar su rentabilidad y evaluar la introducción de nuevas tecnologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hassenstein A, Meyer CH. Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectral-domain optical coherence tomography - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37:130-143.
2. Flower RW, Hochheimer BF. Clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1972;73:458-459.
3. Ffytche TJ, Shilling JS, Chisholm IH, Federman JL. Indications for fluorescein angiography in disease of the ocular fundus: a review. *J R Soc Med* 1980;73:362-365.
4. Brown N, Strong R. Infrared fundus angiography. *Br J Ophthalmol* 1973;57:797-802.
5. Gibson JM. 25th RCOphth Congress, President's Session paper: 25 years of progress in medical retina. *Eye (Lond)* 2014;28:1041-1052.
6. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
7. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2425-2436.
8. Keane PA, Sadda SR. Imaging chorioretinal vascular disease. *Eye (Lond)* 2010;24:422-427.
9. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol* 2010;149:18-31.
10. Murthy RK, Haji S, Sambhav K, Grover S, Chalam KV. Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. *Biomed J* 2016;39:107-120.
11. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65 e55.
12. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-625.
13. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57:389-414.
14. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011;118:2203-2211.
15. Ruiz Moreno JM. *Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica: Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo*; 2014:1-55.
16. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010;30:1333-1349.
17. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994;118:285-298.
18. Johnson RN, Fu, A.D., McDonald H.R., et al. Abnormal fluorescein angiogram. In: Ryan SJ (ed), *Retina*: Elsevier Saunders; 2013:16-55.
19. Yannuzzi LA. The retinal Atlas. In: Limited E (ed). United Kingdom: Elsevier Limited; 2010.

20. Duker J, Waheed, NK., Goldman, DR. Handbook of Retinal OCT. In: Inc E (ed). London, United Kingdom: Elsevier Inc; 2014.
21. Bloomgarden ZT. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2008;31:823-827.
22. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
23. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008081.
24. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013;2013:920713.
25. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004;19:13-20.
26. Pareja Ríos A, López Gálvez M. *Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es*; CF Comunicación; 2015.
27. Retinopathy D. Preferred Practice Pattern. *San Francisco: American Academy of Ophthalmology* 2003.
28. Abraldes MJ, Pareja A, Roura M. Analysis of costs associated with the management and morbidity of diabetic macular oedema and macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016;91:273-280.
29. López Galvez M, Piñuel Gonzalez JA., et al. Guías de manejo de la patología degenerativa y vascular retiniana SOFCALE. *Sociedad de Oftalmología de Castilla y León SOFCALE* 2015.
30. Mowatt G, Hernandez R, Castillo M, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014;18:1-254.